ChinaXiv合作期刊

chinaXiv:201711.01584v1

血根碱的作用机制及其在动物营养上的应用效果[1]

张卫兵　张　蓉　屠　焰　刁其玉*

（中国农业科学院饲料研究所，农业部饲料生物技术重点实验室，奶牛营养学北京市重点实验室，北京 100081）

摘　要：血根碱是一种苯菲啶异喹啉类生物碱，具有抗菌、抗氧化以及抗炎症的作用，并被用来控制血吸虫，此外血根碱还具有抗肿瘤特性。血根碱作为饲料添加剂，在猪禽饲养管理中替代抗生素已取得了良好效果。本文就对血根碱的主要作用及其机制，以及其在动物营养上的应用进行综述。

关键词：血根碱；生物学功能；机制；动物营养；应用

中图分类号：S816.7

生物碱是一类源自微生物、植物和动物的结构复杂、种类繁多的天然产物，由于含有1个氮原子（质子受体）和1个或多个亚胺根离子（质子供体），生物碱极易和蛋白质、酶以及受体形成氢键，发挥独特的生物学作用[1]。血根碱（$C_{20}H_{15}O_5N$）是一种苯菲啶异喹啉类生物碱[2]，主要存在于博落回、白屈菜、血水草以及紫堇中[3]，由二氢苯并啡啶氧化酶氧化二氢血根碱而成[4]，提纯固体呈红黄色粉末状，相对分子质量为332。血根碱的化学活性是基于其亚胺基团的亲核性，可以参与氧化剂清除和（或）氧化酶抑制[5]。血根碱具有抗菌、抗氧化以及抗炎症作用，也用来控制血吸虫，此外还具有抗肿瘤特性[2]。目前血根碱已在人和动物临床上应用，在我国于2011年被批准为国家二类新兽药。以血根碱作为主要成分的博落回散（商品名：美佑壮，英文名：Sangrovit）2012年被批准为我国第1个中兽药类药物饲料添加剂。血根碱作为饲料添加剂，在猪禽饲养管理中替代抗生素已取得了良好效果。本文就对血根碱的主要生物学功能和机制以及其在动物营养上的应用进行综述。

1　血根碱的主要作用及其机制

1.1　抗菌作用

在抗菌试验中血根碱显示出持续的抗菌活性[6]。血根碱及其衍生物具有较强的细胞渗透性，并且在最低抑菌浓度（minimum inhibitory concentration,MIC）为 6.25 μg/mL 条件下，对下述细菌具有抗性：金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、鸡沙门氏菌、克雷伯氏杆菌、包皮垢分

收稿日期：2016-07-04

基金项目：公益性行业（农业）科研专项"南方地区幼龄草食畜禽饲养技术研究（201303143）"；奶牛产业技术体系北京市创新团队营养岗位

作者简介：张卫兵（1981—），男，山东东明人，博士研究生，从事反刍动物营养与饲料科学研究。E-mail: yiebing_512@163.com

*通信作者：刁其玉，研究员，博士生导师，E-mail: diaoqiyu@caas.cn

枝杆菌、白念珠菌[7]。另外也有研究报道 MIC 在 1.6~6.3 μg/mL 内，血根碱显示出对革兰氏阳性菌具有抑制作用[8]。在人的临床应用中，苯菲啶生物碱常被用来治疗牙周疾病，具有抗菌作用的牙膏和漱口水中一般含有浓度为 0.3%的水溶氯化血根碱；此外血根碱还能有效抑制形成口臭的挥发性硫化物产生[9]。在抗真菌方面，血根碱对一些真菌，如毛癣菌菌株、犬小孢子菌、絮状麦皮癣菌和烟曲霉菌等具有抑制作用[7]。与金霉素相比，血根碱对一些病原菌，如沙门氏菌、金黄色葡萄球菌和大肠杆菌等具有较强抑制作用，但对如枯草芽孢杆菌等益生菌的抑制作用较小；此外血根碱对上述病原菌（如沙门氏菌、金黄色葡萄球菌和大肠杆菌等）的生物被膜有较强清除作用，这对养殖业中滥用抗生素导致的诸多问题（如耐药性、生态污染等）提供了新的解决途径[10]。

研究已经明确了血根碱的 2 种抗菌作用机理，即通过扰动 Z-环和抑制细胞分裂来发挥抑菌作用，具体情况是血根碱结合细菌细胞分裂蛋白细丝温度敏感蛋白 Z（filamentous temperature-sensitive protein Z,FtsZ），抑制 Z-环形成和在不影响 DNA 复制、细菌拟核分离的情况下诱导细胞伸长[11]。

1.2　抗炎症作用

炎症是具有血管系统的活体组织对损伤因子的防御性反应，血根碱具有较强的抗炎活性。盐酸血根碱还显示出对作用于大肠杆菌的 1017 和 T2 类型噬菌体具有直接灭活的作用[8]。核转录因子–κB（nuclear factor-kappa B,NF-κB）是一个参与超过 200 个基因表达的著名调控因子，研究已经发现，许多炎症性疾病包括癌症都与 NF-κB 的活性相关[12]。NF-κB 由 P50、P65 以及 IκBa 亚基组成异质三联体复合物的方式在细胞质内以非活性状态存在。当复合物被活化后，IκBa 亚基依次顺序进行磷酸化、泛素化和降解，此后释放出 P50-P65 异质二聚体复合物，进而转运到细胞核内，受其他促炎因子[如脂多糖、肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor,TNF）、白细胞介素-1 等]刺激，产生炎症[13]。用肿瘤坏死因子处理人类骨髓 ml-1a 细胞，迅速激活 NF-κB。这个激活过程完全被血根碱抑制（依赖于血根碱剂量和处理时间），血根碱没有抑制 NF-κB 蛋白与 DNA 结合而是抑制导致 NF-κB 的活化途径（它抑制 IκBa 亚基磷酸化）[14]。

1.3　抗肿瘤作用

癌症在影响人类许多威胁生命的疾病中最突出，因为它是世界上人类最主要的死亡原因[15]。近几十年来，全球范围内通过大量的研究和努力，使人们对癌症取得了比较全面的了解，同时也开发了一些化学药物被成功的用于癌症的治疗[16]。血根碱具有较强抗肿瘤特性，近来得到了研究人员重视。体外研究数据表明，血根碱在大多数情况下发挥抗肿瘤作

chinaXiv:201711.01584v1

chinaXiv:201711.01584v1

用的浓度少于10 μmol/mL。血根碱诱导细胞分裂在不同时期停止或诱导多种癌细胞凋亡[17-19]。临床研究也表明，联合服用环氧化酶2(cyclooxygenase,COX-2)抑制剂和血根碱可治疗前列腺癌[20]。血根碱还可以开发成一种处理由紫外线照射引起的病变（如皮肤癌）的药剂[21]。

血根碱主要抗肿瘤机制可归纳为如下4点。1)与谷胱甘肽直接相互作用。这种相互作用极大消耗了细胞内谷胱甘肽并且诱导活性氧（reactive oxygen species,ROS）产生[18-19,22]；2)抑制促肿瘤细胞因子或酶的活性，促使肿瘤细胞凋亡。血根碱是促分裂原活化蛋白激酶磷酸酶1（mitogen-activated protein kinase phosphatase 1,MKP-1）的选择性抑制剂，*MKP*-1在许多肿瘤细胞中过度表达[23]。微管组装动力学[24]和细胞周期蛋白D1与拓扑异构酶Ⅱ的核质转运[25]的破坏以及诱导DNA损伤归功于血根碱的抗癌作用。在癌症发生和发展过程中起重要作用的信号转导和转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3,STAT-3)，可作为治疗癌症的一个重要靶点。血根碱可作为一种潜在STAT-3活化的抑制剂，抑制前列腺癌细胞的生长、迁移和侵润。在前列腺癌细胞中，血根碱可抑制STAT-3在酪氨酸705和丝氨酸727位点的磷酸化[26]。此外血根碱有效抑制由TNF、白细胞介素-1、佛波酯和冈田酸诱导的NF-κB激活作用[14]。3）促使肿瘤细胞凋亡。细胞凋亡是细胞死亡的生理过程，也是一种生物体维持基因组稳定，防止肿瘤发生的有效控制途径。血根碱通过诱导细胞凋亡的方法杀死人表皮癌A431细胞[27]。许多体外试验证明血根碱能通过诱导细胞凋亡来抑制不同来源的癌细胞生长，如人鳞状细胞癌、肺癌、乳腺癌、胰腺癌、前列腺癌和结肠癌等癌细胞，并对骨肉瘤也有抑制作用[28]。4）诱导端粒DNA的G四链体结构的形成与稳定。端粒DNA的单链突出部分可以形成G四链体结构，G四链的形成能够通过防止癌基因的过表达、抑癌基因的缺失以及其他基因的异常表达而导致癌症的发生。血根碱能诱导单链人体端粒DNA形成G四链体结构，从而抑制端粒酶活性使肿瘤细胞的增殖得到抑制[29]。这些作用机理从不同角度解释了血根碱的抗癌活性。尽管血根碱对肿瘤具有有效抑制作用，但有可能存在剂量依赖作用，使用时需要注意。用血根碱处理小鼠初级脾细胞和L1210细胞，随着血根碱剂量增大，其对细胞的DNA损伤和细胞毒性也增大[30]。

1.4 抗氧化作用

ROS 是需氧生物体正常的代谢产物，在正常生理状态下机体可维持 ROS 的动态平衡，从而对细胞及胞内信号转导、基因转录和组织生长发育起到积极的作用。低剂量 ROS 增强细胞增殖，中剂量 ROS 会造成细胞生长抑制，而在 ROS 过量的情况下，体内的抗氧化剂无法与之抗衡，造成机体的氧化损伤，如蛋白质氧化、脂质过氧化和 DNA 氧化损伤等[31]，进而诱发多种疾病，ROS 可能触发通过持续发生 DNA 损伤以及 p53 突变（如皮肤、肝细胞

和结肠癌中发现）形成的癌变[12]。为了降低过度氧化对机体造成的损伤，一些天然抗氧化剂已受到研究者的广泛关注，如维生素 C、白藜芦醇和茶多酚等[32]。血根碱也具有很强的抗氧化作用，可有效清除自由基及保护蛋白质氧化损伤和羰基化损伤，亦可显著抑制脂质及 DNA 氧化损伤[33]。血根碱还显示出具有抑制佛波醇诱导的氧化裂解的作用[34]，这个过程中最重要的酶就是还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（nicotinamide adenine dinucleotide phosphate，NADPH）氧化酶复合物。血根碱可能通过阻碍 NADPH 氧化酶的活性发挥其抗氧化功能，这与 Qin 等[35]的研究结果一致，表明血根碱是一种酶抑制剂而不是活性氧清除剂。因为 NADPH 氧化酶在血管紧张素(angiotensin Ⅱ,AngⅡ)诱导下的 ROS 生成过程中起重要作用，推测血根碱可能是通过降低 NADPH 氧化酶的表达来抑制 ROS 的产生[5]。

1.5　杀灭寄生虫作用

目前已经报道血根碱对多种寄生虫均有良好的杀灭作用。血根碱对鱼类中型指环虫具有很好的杀灭作用，实验室条件下杀虫率可以达到 100%的有效中浓度（EC50）为 0.37 mg/L。此外血根碱还具有抗疟原虫、锥虫、阿米巴原虫和杀灭钩端螺旋体等作用[36]。血吸虫病是一种由血栖复殖吸虫属血吸虫引起的被忽视的热带疾病，是仅次于疟疾的第 2 个最重要的人类寄生虫病，在 70 多个国家中它仍然是一个主要问题，超过 2 亿人感染，约 8 亿人生活在感染的风险中。近年来天然产物源的抗血吸虫病的新药物得到了越来越多的重视，从植物中获得的一些主要代谢产物（如萜烯、生物碱、酚类化合物和肽）在体外和（或）体内抗血吸虫的特性进行了研究[37]。已经有文献报道血根碱具有强效的抗血吸虫作用，体外抗曼氏血吸虫成虫的浓度为 10 μmol/L。此外，扫描电镜研究表明，血根碱使蠕虫体表严重侵蚀和瓦解[38]。有报道称血根碱具有杀螺作用[39]的机制可能是：血根碱引起钉螺肝脏糖原含量及一些重要酶活性的改变而导致钉螺肝功能损伤[40]。血根碱可以对指环虫的体表及体表超微结构造成损伤，同时还能影响指环虫抗氧化酶系统，使得指环虫抗氧化能力下降[36]。

2　在动物营养和饲料中的应用

2.1　促生长性能

血根碱作为一种饲料添加剂在动物营养和饲料中的应用，主要是基于作为抗生素的替代物来进行的。抗生素的长期大量使用带来的诸多问题（如耐药菌的增多，甚至诱导微生物变异等）使整个微生态系统失衡。药物残留对人类健康造成的危害等负面影响也日益受到大家的关注。血根碱在体内代谢成没有潜在危害的二氢血根碱，并且在内环境中二氢血根碱不会重新氧化成为血根碱[41]，使用血根碱替代抗生素可以提高动物的生长性能。饲粮中添加 0.75 mg/kg 血根碱对断奶仔猪具有最好的效果，在增加体重和日增重的同时降低料重比

chinaXiv:201711.01584v1

[42]。饶华等[43]用金霉素作为阳性对照，选用“长×大”断奶仔猪来验证血根碱替代抗生素对断奶仔猪的生长性能的影响，结果显示与空白对照组相比，血根碱组仔猪的平均日采食量和平均日增重显著提高，饲料转换比显著改善；同时与阳性对照组相比，平均日采食量和平均日增重差异不显著，但是饲料转化比显著改善。这说明血根碱能显著提高断奶仔猪的生长性能，且要优于金霉素。在（65±2）日龄、体重相近的“杜×长×大”断奶仔猪[44]，平均体重 25 kg 左右的“杜×长×大”三元杂交生长猪[45]上进行了相似的试验研究，也得出了相似的结论。在家禽上也进行了研究，与饲喂基础饲粮的肉鸡相比，基础饲粮中添加 0.30 和 0.75 mg/kg 血根碱组的肉鸡最终体重、平均日增重、饲料转化率显著改善[46]。在火鸡饲粮中添加血根碱，也提高了火鸡的生长性能[47]。此外，在鲤鱼上的试验也证实与对照组相比，饲粮中添加血根碱显著提高鲤鱼生长性能[48]。关于血根碱具有提高动物生长性能的作用机制主要如下：1）血根碱在胃肠道内不可逆的抑制了 *L*-氨基酸脱羧酶活性，减少芳香族氨基酸降解，提高了动物对色氨酸、苯丙氨酸在小肠中的利用效率，提高了蛋白质的存留率[49]，而且通过色氨酸-羟色胺途径增加饲养动物的采食量，从而促进了动物的生长[50]。2）血根碱具有抗菌和抗炎作用，它可有效缓解断奶仔猪断奶应激，保障肠道健康，降低仔猪腹泻率发生，这可能是提高动物生长性能的主要原因。3）也可能因为饲粮中添加血根碱增加了空肠和回肠相对长度，降低了相对空肠重量[46]，改变了肠道形态，从而促进了有效的营养吸收，提高了饲粮消化率，从而提高了生长性能。4）也可能是因为血根碱具有抗氧化功能，降低肌肉的抗氧化反应[46]，减少氧化应激，提高了生长性能。这些促进动物生长性能可能的原因可能是同时综合发挥作用。

2.2 替代色氨酸

血根碱除了具有生物碱共有的一些特性外，血根碱对色氨酸的代谢有一定的影响。血根碱影响色氨酸代谢的可能途径在于它们的结构都具有类似的含氮环状结构，均可以结合芳香族氨基酸代谢关键酶，血根碱竞争性抑制色氨酸脱羧酶的活性而减少色氨酸的代谢量。在低蛋白质饲粮基础上，不补充色氨酸添而加血根碱后会增加门静脉总氨基酸和必需氨基酸净吸收量，不影响门静脉血浆尿素氮净吸收量[51]。此外，低蛋白质饲粮中添加血根碱有增加血清色氨酸含量的趋势，并在一定程度上影响肠道色氨酸脱羧酶活性，显著降低粪臭素含量[45]。粪臭素是 *L*-色氨酸的细菌降解产物，危害家畜养殖。降低粪臭素含量不仅可以改善动物饲养环境，提高动物生长性能，也能降低环境污染，符合养殖业可持续发展的要求。

3 血根碱安全性评估

有些生物碱具有很强的毒性，人类中毒的事件有很多[1]。对血根碱毒性研究表明，

chinaXiv:201711.01584v1

体重 100 g 的老鼠注射 2 mg 血根碱盐酸盐时致死率达 100%；同时血根碱可使患白化病老鼠的眼睛失明；血根碱对一些酶系统也存在一定的毒性，血根碱可抑制丙酮酸盐、乳酸盐及琥珀酸盐的氧化。血根碱造成的体内毒性可通过提前 15~20 min 注射乙二醇得到保护，而对体外酶系造成的损失无法修复，但可阻止进一步的损失[52]。此外，超量(10 mg/kg)使用血根碱对肝脏具有毒性，还具有浓度依赖性的诱导心肌细胞外钙离子的内流从而引起心肌的挛缩[53]。但是研究也表明，血根碱每日以 5 mg/kg 体重的剂量口服，在动物上是安全的[54]。

4 小 结

抗生素作为饲料添加剂，对畜禽有保健促生长作用。但随着养殖业的迅猛发展和疾病发生的复杂化，抗生素的长期大量使用所导致的药物残留、耐药性等问题，影响动物源性的食品安全，对人类健康造成的危害日益受到关注。开发高效、无抗药性、无残留及无污染的饲料添加剂将是畜牧业发展的一个重要方向。天然植物提取物因其天然性、多功能性、低毒副作用、无抗药性等独特性质逐渐成为抗生素、激素、化学合成品等产品的理想替代品。其中血根碱作为天然植物中重要的主要成员之一，对人体、动物或农业害虫具有广泛而强烈的生理活性作用。血根碱的化学活性是基于其亚胺基团的亲核特性，可以参与氧化剂清除和（或）氧化酶抑制。前述的试验研究表明，血根碱可以替代抗生素用于生产实践，来提高动物生长性能，增强动物抗病能力。但是要全面替代抗生素还需要进行大量的研究，同时这些研究基本上都是在单胃动物上进行的，在反刍动物上的应用目前还未见报道。并且这些研究基本上都是进行了表型方面的研究，对于内部机理的研究很少，也需要详细深入的研究。

参考文献：

[1] CUSHNIE T P T,CUSHNIE B,LAMB A J.Alkaloids:an overview of their antibacterial,antibiotic-enhancing and antivirulence activities[J].International Journal of Antimicrobial Agents,2014,44(5):377–386.

[2] LU J J,BAO J L,CHEN X P,et al.Alkaloids Isolated from natural herbs as the anticancer agents[J].Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine,2012,2012:485042.

[3] 伍勇.血根碱在大鼠、猪和鸡的体外代谢研究[D].博士学位论文.长沙:湖南农业大学,2013.

[4] SINGH C K,KAUR S,GEORGE J,et al.Molecular signatures of sanguinarine in human pancreatic cancer cells:a large scale label-free comparative proteomics approach[J].Oncotarget,2015,6(12):10335–10348.

[5] LIU Y,JIAO R,MA Z G,et al.Sanguinarine inhibits angiotensin Ⅱ-induced apoptosis in H9c2 cardiac cells via restoring reactive oxygen species-mediated decreases in the mitochondrial

chinaXiv:201711.01584v1

membrane potential[J].Molecular Medicine Reports,2015,12(3):3400–3408.

[6] MITSCHER L A,PARK Y H,CLARK D,et al.Antimicrobial agents from higher plants.An investigation of hunnemannia fumariaefolia pseudoalcoholates of sanguinarine and chelerythrine[J].Lloydia,1978,41(2):145–150.

[7] ARORA D,SHARMA A.A review on phytochemical and pharmacological potential of genus *Chelidonium*[J].Pharmacognosy Journal,2013,5(4):184–190.

[8] OBIANG-OBOUNOU B W,KANG O H,CHOI J G,et al.The mechanism of action of sanguinarine against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*[J].The Journal of Toxicological Sciences,2011,36(3):277–283.

[9] BOULWARE R T,SOUTHARD G L,YANKELL S L.Sanguinaria extract,a new agent for the control of volatile sulfur compounds in the oral cavity[J].Journal of the Society of Cosmetic Chemists,1985,36(4):297–302.

[10] 王静慧,韩剑众,曲道峰.血根碱体外抑菌作用及其对细菌生物被膜的影响[J].中国畜牧杂志,2012,48(19):67–70.

[11] BEURIA T K,SANTRA M K,PANDA D.Sanguinarine blocks cytokinesis in bacteria by inhibiting FtsZ assembly and bundling[J].Biochemistry,2005,44(50):16584–16593.

[12] SAEIDNIA S,ABDOLLAHI M.Antioxidants:friends or foe in prevention or treatment of cancer:the debate of the century[J].Toxicology and Applied Pharmacology,2013,271(1):49–63.

[13] BALDWIN A S,Jr.The NF-κB and IκB proteins:new discoveries and insights[J].Annual Review of Immunology,1996,14(1):649–681.

[14] CHATURVEDI M M,KUMAR A,DARNAY B G,et al.Sanguinarine (Pseudochelerythrine) is a potent inhibitor of NF-κB activation,IkB*α* phosphorylation,and degradation[J].The Journal of Biological Chemistry,1997,272(48):30129–30134.

[15]WHO.Cancer[EB/OL].2013-1-10[2016-06-01].http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/index.html.

[16] BADAL S,DELGODA R.Role of the modulation of CYP1A1 expression and activity in chemoprevention[J].Journal of applied Toxicology,2014,34(7):743–753.

[17] AHSAN H,REAGAN-SHAW S,BREUR J.Sanguinarine induces apoptosis of human pancreatic carcinoma AsPC-1 and BxPC-3 cells via modulations in Bcl-2 family proteins[J].Cancer Letters,2007,249(2):198–208.

chinaXiv:201711.01584v1

ChinaXiv合作期刊

[18] CHANG M C,CHAN C P,WANG Y J,et al.Induction of necrosis and apoptosis to KB cancer cells by sanguinarine is associated with reactive oxygen species production and mitochondrial membrane depolarization[J].Toxicology and Applied Pharmacology,2007,218(2):143–151.

[19] KIM S,LEE T J,CHOI K S,et al.Sanguinarine-induced apoptosis:generation of ROS,down-regulation of Bcl-2,c-FLIP,and synergy with trail[J].Journal of Cellular Biochemistry,2008,104(3):895–907.

[20] HUH J,LIEPINS A,ZIELONKA J,et al.Cyclooxygenase 2 rescues LNCaP prostate cancer cells from sanguinarine-induced apoptosis by a mechanism involving inhibition of nitric oxide synthase activity[J].Cancer Research,2006,66(7):3726–3736.

[21] AHSAN H,REAGAN-SHAW S,EGGERT D M,et al.Protective effect of sanguinarine on ultraviolet B-mediated damages in SKH-1 hairless mouse skin:implications for prevention of skin cancer[J].Photochemistry and Photobiology,2007,83(4):986–993.

[22] JANG B C,PARK J G,SONG D K,et al.Sanguinarine induces apoptosis in A549 human lung cancer cells primarily via cellular glutathione depletion[J].Toxicology in Vitro,2009,23(2):281–287.

[23] VOGT A,TAMEWITZ A,SKOKO J,et al.The benzo[*c*]phenanthridine alkaloid,sanguinarine,is a selective,cell-active inhibitor of mitogen-activated protein kinase phosphatase-1[J].The Journal of Biological Chemistry,2005,280(19):19078–19086.

[24] LOPUS M,PANDA D.The benzophenanthridine alkaloid sanguinarine perturbs microtubule assembly dynamics through tubulin binding:a possible mechanism for its antiproliferative activity[J].The FEBS Journal,2006,273(10):2139–2150.

[25] HOLY J,LAMONT G,PERKINS E.Disruption of nucleocytoplasmic trafficking of cyclin D1 and topoisomerase Ⅱ by sanguinarine[J].BMC Cell Biology,2006,7(1):13.

[26] SUN M,LIU C F,NADIMINTY N,et al.Inhibition of Stat3 activation by sanguinarine suppresses prostate cancer cell growth and invasion[J].The Prostate,2012,72(1):82–89.

[27] ADHAMI V M,AZIZ M H,MUKHTAR H,et al.Activation of prodeath Bcl-2 family proteins and mitochondrial apoptosis pathway by sanguinarine in immortalized human HaCaT keratinocytes[J].Clinical Cancer Research,2003,9(8):3176–3182.

[28] 林海,薛立群,杨青.血根碱抗肿瘤作用研究进展[J].动物医学进展,2014,35(5):105–107.

[29] YANG S,XIANG J F,YANG Q F,et al.Distinct G-quadruplex structures of human telomeric

chinaXiv:201711.01584v1

ChinaXiv合作期刊

DNA formed by the induction of sanguinarine and nitidine under salt-deficient condition[J].Fitoterapia,2010,81(8):1026–1032.

[30] KAMINSKYY V,LIN K W,FILYAK Y,et al.Differential effect of sanguinarine,chelerythrine and chelidonine on DNA damage and cell viability in primary mouse spleen cells and mouse leukemic cells[J].Cell Biology International,2008,32(2):271–277.

[31] CIRCU M L,AW T Y.Reactive oxygen species,cellular redox systems,and apoptosis[J].Free Radical Biology and Medicine,2010,48(6):749–762.

[32] 赵保路.自由基、营养、天然抗氧化剂与衰老[J].生物物理学报,2010,26(1):26–36.

[33] 姚雯,杨天衡,刘学波.血根碱清除自由基及抑制生物大分子氧化的作用[J].食品科学,2014,35(9):137–141.

[34] VARGA Z,CZOMPA A,KAKUK G,et al.Inhibition of the superoxide anion release and hydrogen peroxide formation in PMNLs by flavonolignans[J].Phytotherapy Research,2001,15(7):608–612.

[35] QIN F Z,PATEL R,YAN C,et al.NADPH oxidase is involved in angiotensin Ⅱ-induced apoptosis in H9C2 cardiac muscle cells:effects of apocynin[J].Free Radical Biology and Medicine,2006,40(2):236–246.

[36] 芦程.血根碱杀灭指环虫机制及对金鱼免疫毒理研究[D].硕士学位论文.杨凌:西北农林科技大学,2013.

[37] DE MORAES J.Natural products with antischistosomal activity[J].Future Medicinal Chemistry,2015,7(6):801–820.

[38] ZHANG S M,COULTAS K A.Identification of plumbagin and sanguinarine as effective chemotherapeutic agents for treatment of schistosomiasis[J].International Journal for Parasitology:Drugs and Drug Resistance,2013,3:28–34.

[39] 刘铭,彭飞,刘年猛,等.血水草血根碱杀灭钉螺作用的研究[J].实用预防医学,2009,16(3):658–660.

[40] 孙文霞,袁仕善,黄琼瑶,等.血水草血根碱对钉螺肝脏损伤的研究[J].中国血吸虫病防治杂志,2011,23(1):82–84.

[41] ZDARILOVA A,VRUBLOVA E,VOSTALOVA J,et al.Natural feed additive of *Macleaya cordata*:safety assessment in rats a 90-day feeding experiment[J].Food and Chemical Toxicology,2008,46(12):3721–3726.

chinaXiv:201711.01584v1

ChinaXiv合作期刊

[42] KANTAS D,PAPATSIROS V G,TASSIS P D,et al.The effect of a natural feed additive (*Macleaya cordata*),containing sanguinarine,on the performance and health status of weaning pigs[J].Animal Science Journal,2015,86(1):92–98.

[43] 饶华,蔡鹏,周锡红,等.博落回提取物对断奶仔猪生长性能的影响[J].中国兽药杂,2009,43(11):42–45.

[44] 蔡鹏,孙志良,曾建国,等.不同剂量博落回提取物对断奶仔猪生长性能的影响[J].中国畜牧兽医,2010,37(5):41–43.

[45] 林谦,岳龙,刘耕,等.低蛋白饲粮条件下血根碱替代色氨酸对猪生长和代谢的影响[C]//2015 中国猪业科技大会暨 2015 年学术年会.厦门:中 国 畜 牧 兽 医 学 会,2015:142.

[46] LEE K W,KIM J S,OH S T,et al.Effects of dietary sanguinarine on growth performance,relative organ weight,cecal microflora,serum cholesterol level and meat quality in broiler chickens[J].The Journal of Poultry Science,2015,52(1):15–22.

[47] VIEIRA S L,BERRES J,REIS R N,et al.Studies with sanguinarine like alkaloids as feed additive in broiler diets[J].Brazilian Journal of Poultry Science,2008,10(1):67–71.

[48] ABDELNABY E A,MOHAMED M F,GAMMAZ H A K.Pharmacological studies of feed additives (Sanguinarine and Saccharomyces cerevisiae) on growth performance,haematological and intestinal bacterial count with challenge test by Aeromonas hydrophila in Cyprinus carpio[J].Global Animal Science Journal,2013,1(1):1154–1172.

[49] DRSATA J,ULRICHOVÁ J,WALTEROVÁ D.Sanguinarine and chelerythrine as inhibitors of aromatic amino acid decarboxylase[J].Journal of Enzyme Inhibition,1996,10(4):231–237.

[50] MELLOR S.Natural appetisers from plants[J].Feed Mix,2001,9(1):29–31.

[51] 贺喜,岳龙,张石蕊,等.低蛋白质饲粮中植物源血根碱替代色氨酸对仔猪门静脉血浆流率及氨基酸代谢的影响[J].动物营养学报,2015,27(6):1861–1867.

[52] SARKAR S N.Isolation from argemone oil of dihydrosanguinarine and sanguinarine:toxicity of sanguinarine[J].Nature,1948,162(4111):265–266.

[53] 张乙涛,王慧.血根碱药理及毒理作用的研究进展[J].中国畜牧兽医,2012,39(7):214–217.

[54] KOSINA P,WALTEROVA D,ULRICHOVÁ J,et al.Sanguinarine and chelerythrine:assessment of safety on pigs in ninety days feeding experiment[J].Food and Chemical Toxicology,2004,42(1):85–91.

chinaXiv:201711.01584v1

ChinaXiv合作期刊

Sanguinarine: Mechanism and its Application in Animal Feeding[2]

ZHANG Weibing ZHANG Rong TU Yan DIAO Qi-yu[*]

(*Beijing Key Laboratory for Dairy Cow Nutrition, Key Laboratory of Feed Biotechnology of the Ministry of Agriculture, Feed Research Institute, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Beijing* 100081, *China*)

Abstract: Sanguinarine is a benzene phenanthridine isoquinoline alkaloid which exhibits antimicrobial, anti-inflammatory and antioxidant properties, and is used to control schistosomiasisi. In addition, sanguinarine also has anti-tumor properties. As feed additives, in swine and poultry feeding, sanguinarine could replace antibiotics and achieve good results. This paper reviewed the main biological functions of sanguinarine and its mechanism of sanguinarine and its application in animal feeding.

Key words: sanguinarine; biological functions; mechanism; animal nutrition; application

chinaXiv:201711.01584v1

*Corresponding author, professor, E-mail: diaoqiyu@caas.cn (责任编辑 武海龙)